

抗結核剤の子宮に及ぼす影響に関する実験的研究

Experimental Studies on the Influences of Antituberculous Drug on the Uterus

大阪市立大学医学部産婦人科学教室（主任 藤森速水教授）

助手 平 井 修 Osamu HIRAI

内容目次

序 言

第1編 抗結核剤の子宮運動に及ぼす影響

第1章 本実験の目的

第2章 実験方法並びに材料

第3章 実験成績

第1節 剔出子宮運動に及ぼす作用

第2節 生体家兎子宮運動に及ぼす抗結核剤の影響

第4章 小 括

第2編 雌性廿日鼠に於ける抗結核剤の長期間連続投与実験

第1章 本実験の目的

第2章 実験方法並びに材料

第3章 実験成績

第1節 少量注射の場合

第2節 大量注射の場合

第4章 小 括

第3編 廿日鼠子宮の組織呼吸に及ぼす抗結核剤の影響

第1章 本実験の目的

第2章 実験方法並びに材料

第3章 実験成績

第1節 無処置の廿日鼠子宮の組織呼吸に及ぼす抗結核剤の影響

第2節 長期間連続投与せる廿日鼠に於ける子宮の組織呼吸に及ぼす抗結核剤の影響

第4章 小 括

第4編 抗結核剤の廿日鼠子宮の Oxytocinase に及ぼす影響

第1章 本実験の目的

第2章 実験方法並びに材料

第3章 実験成績

第1節 無処置白鼠子宮の Oxytocinase 活性に対する抗結核剤の影響

第2節 抗結核剤を注射後の白鼠子宮の Oxytocinase 活性に対する影響

第4章 小 括

第5編 総括、考按並びに結論

序 言

妊産婦の結核性疾患に対し抗結核剤は肺虚脱療法及び外科的療法と共に廣く使用されており従つて之等抗結核剤の妊産婦に対する影響が一般男性及び非妊娠婦に対するそれと如何なる差異を有するかを検討する事は吾々産婦人科医には必要な事である。然るにこの間の消息を明らかにした研究は未だ寥々たるものである。

私は藤森教授20年来の妊産婦肺結核の特殊性に関する研究の一部として抗結核剤の Dihydrostreptomycin (D H S Mと略記) Para-aminosalicylic acid (P A Sと略記) 及び Isonicotinic acid hydrazide (I N A Hと略記) を使用して妊娠及び非妊動物に及ぼす影響を種々の方面から検討した。

先づ之等抗結核剤の子宮運動に及ぼす影響を in vitro 及び in vivo で檢した。即ち廿日鼠剔出子宮に就いて Magnus 氏法によりこれ等抗結核剤の單獨作用並びに本作用と Oxytocin, 種々な性ホルモン及び自律神経毒との關係を検討し、生体実験としては家兎を用い、Trendelenburg 氏法により之等抗結核剤の作用を檢した。更に抗結核剤の子宮に及ぼす影響を組織呼吸の面からも觀察し、又子宮機能に密接な關係を有する Oxytocinase 活性に対する之等藥剤の態度をも檢した。尚又これ等藥剤は臨床的には常に長期間連続投與されるのを常とする故、廿日鼠にこれ等抗結核剤の種々な量を長期間投與してその間の体重の変動、性周期の動揺を觀察し、最後にこれを撲殺して子宮の組織学的檢索を行うと共にその子宮機能を上述の様な種々な角度から檢索した。

私が実験に供した抗結核剤即ち D H S Mは Waksman¹⁾, PAS は Lehman, INAH は H. Mlyer & J. Mally により夫々発見され、爾来これ等藥剤の毒性並びに各臓器への影響や又臨床的應用に関する研究発表は幾多行われた。

昭和33年11月1日

1557—15

即ちDHSMに関し Robinson, H.J.³⁾ (1945), Rake, G.³⁾ (1945), Moliter, H.⁴⁾ (1946) 等は急性並びに慢性中毒に就き基礎的実験を発表し, A. Sakula⁵⁾ (1954) は母体並びに胎児に及ぼす影響を臨床的に観察している。

又INAHに関しては Benson et al⁶⁾ (1952), Rubin et al⁷⁾ (1952), 三沢⁸⁾ (1953), 田村⁹⁾ (1953), 山口¹⁰⁾ (1955) 等が本剤の急性並びに慢性中毒に就き基礎的研究を発表し殊に山口はINAHの高濃度は子宮運動を抑制すると述べている。一方臨床方面の研究に於いては Pierre Aboulker¹¹⁾ (1956) が妊娠との関係を詳述している。尚PASは3剤のうちその毒性が最も軽度で種々な薬理作用も著しくないとされている。

又之等抗結核剤の併用が副作用軽減と薬効の増強を期

待する意味に於いて臨床的にも廣く應用せられているが、この併用作用を上述の諸観点より観察したものは多くない。

尚又藤森¹⁶⁾ (1955) 及び其の他の諸家は性ホルモンの大量投與が結核症に悪影響を及ぼすと述べ、林¹³⁾ (1956) は結核症に対し抗結核剤とホルモン併用の妥当性を主張しているが性ホルモンと抗結核剤との関係については定見がない。

更に一般に化学療法剤は長期間使用するのを常とす故之等抗結核剤の長期間反覆投與を行い諸動物に於ける一般状態を観察すると共に諸動物子宮について前述の諸点に就いて検索した。

第1編 抗結核剤の子宮運動に及ぼす影響

第1章 本実験の目的

既に序言に述べた様に妊娠婦に合併した結核性疾患に対する療法の一つとして抗結核剤を投與するに当つてはこれ等薬剤の性器に及ぼす影響を考慮する必要がある。この目的で私は抗結核剤の女性性器に及ぼす直接の影響の外に性ホルモンや自律神経作用物質との関連性をも検討した。

第2章 実験方法並びに材料

剔出子宮運動を観察する爲の実験動物としては25g前後の妊娠(15日前後)及び非妊の雌性21日鼠を使用し、これを撲殺後直ちに開腹して子宮を剔出しpH7.2のTyrode氏液中に入れた。子宮運動の描記はMagnus氏法により38°Cの恒温槽中でのTyrode氏液に空気を送りつゝ行つた。剔出子宮は陰部を下方にし卵管綫を上方にして懸垂し子宮運動の変化を煤紙上に描記した。

生体に於ける子宮運動を観察するには2.5kg以上の経産家兎を使用し、Urethan 1g/kgの割合で皮下注射して麻醉せしめ子宮運動をTrendelenburg氏法に準じ描記せしめた。又同時に頸動脈圧、呼吸も型の如く記録せしめながら薬剤は生理的食塩水に溶解し耳靜脈から1ccを約3～5秒の速度で注入した。尚加温Tyrode氏液を時々滴下して子宮の乾燥を防いだ。

使用薬剤としてはStreptomycinは武田薬品工業株式会社製、Para-amino salicylic acidは第一製薬株式会社のPasnal, Isonicotinic acid hydrazideは第一製薬株式会社のIscotinを使用した。尚使用薬液のpHは常に7.2に調整した。

第3章 実験成績

第1節 剔出子宮運動に及ぼす作用

a) 非妊21日鼠剔出子宮

イ) 単独作用

DHSM単独では 10^{-5} , 10^{-4} で子宮運動に対し殆んど影響が認められず 10^{-3} の高濃度で初めて子宮運動振巾の減少、緊張の低下を来さしめた。又PAS単独もその 10^{-5} , 10^{-4} の濃度では影響が認められず 10^{-3} の高濃度で軽度な抑制を示し、INAHは 10^{-5} の濃度では影響が認められず 10^{-4} で軽度な抑制出現し 10^{-3} の高濃度では明らかな抑制作用を示した(第1圖参照)。

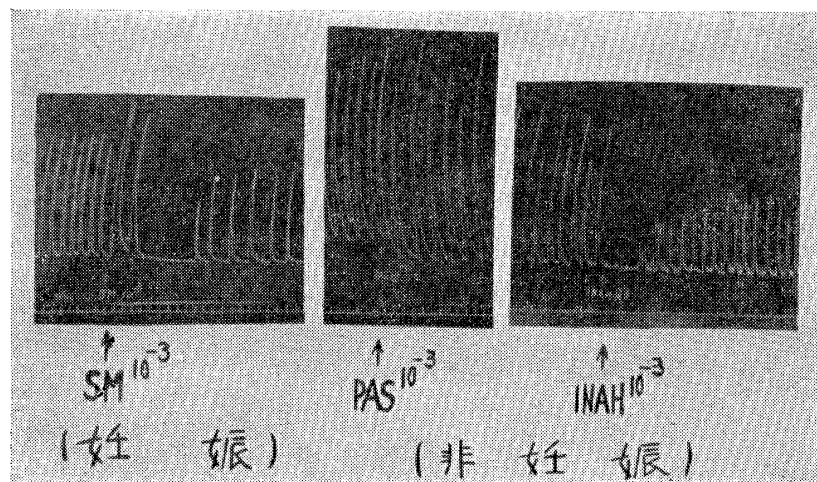
ロ) 併用作用

DHSM+PAS, PAS+INAH, INAH+DHSMの併用時の子宮運動抑制効果は単独作用に比し明かな差がなく、単に相和作用が認められた。即ち各 10^{-5} 以下の併用では殆んど作用なく 10^{-4} 併用で軽度抑制、 10^{-5} 併用では抑制は著明であつた。

ハ) Oxytocin との関係

先ず対照実験としてOxytocin (Atonin-O)単独の作用を検討したが既に著者¹⁴⁾ (1955) が発表した如く本実験と同一条件下の21日鼠非妊子宮では 10^{-7} unit/ccの濃度で収縮促進を認めた。次でOxytocinの 10^{-7} unit/ccで子宮収縮の促進状態を起さしめ之に各抗結核剤 10^{-5} , 10^{-4} の各単独及び併用適用を試みたが何れも殆んど影響を及ぼさなかつた。然し無処置子宮で抑制的に作用するD, HSM, INAHの 10^{-3} 及びDHSM+INAHの 10^{-3} を適用すると収縮の抑制が認められた。然しPAS 10^{-5} 単独及び之と他薬剤の 10^{-3} の併用では抑制は極めて軽度

第 1 図 マウス 別出 子宮



であつた。又豫め各種濃度の抗結核剤を単独或は併用し、前処置を施し之に Oxytocin を 10^{-7} unit/cc 添加したが、抗結核剤 10^{-5} 、 10^{-4} の前処置では Oxytocin の作用に影響なく、DHSM, INAH各単独及びDHSM + INAHの 10^{-3} で前処置後には Oxytocin の促進作用は軽度となりPAS単独及び他の併用では 10^{-3} でも Oxytocin 作用に対する拮抗は極めて軽度であつた。

即ち非妊21日鼠別出子宮では之等抗結核剤の作用は微弱であり又之等薬剤は高濃度で Oxytocin の促進作用に稍々拮抗的に作用する。

二) 性ホルモンとの関係

性ホルモンとしては卵胞ホルモン Estradiol, 黄体ホルモン Progesterone を用いた。Estradiol 0.1 γ /cc 添加により子宮運動は殆んど影響されず、之にDHSM, PAS, INAHの各種濃度を併用しても抗結核剤単独の場合と差異が認められなかつた。次で Estradiol 1 γ /ccを適用すると子宮運動はやゝ抑制され緊張の低下を来すが更に之にDHSM, PAS, INAH単独或は併用を試みた処 10^{-5} では全く影響が認められず 10^{-4} で殆んど影響なく、 10^{-3} で始めて抑制が著しくなつた。更に Estradiol 10 γ /ccでは子宮の緊張は著明に低下し 10^{-3} のDHSM, INAH及びDHSM + INAH添加では更に抑制が明瞭となつた。即ち Estradiol の無影響濃度では抗結核剤の作用に影響なく1 γ /cc以上の濃度では抗結核剤の高濃度による抑制作用との間に相加作用が認められた。

次に Progesterone も 0.1 γ /cc では子宮運動に殆んど影響が認められず前と同様各種濃度の抗結核剤を添加しても運動抑制の度は Progesterone で前処置しない時と

殆んど差はなかつた。又 Progesterone 1 γ /cc で前処置した場合は Estradiol 適用時より運動抑制の度が強いが抗結核剤は 10^{-4} 以下の濃度では殆んど影響はなく 10^{-3} で更に子宮運動抑制の増強を来した。Progesterone 10 γ /ccで前処置すると著明の運動抑制が見られ前者と同様に 10^{-3} DHSM, INAH単独及びDHSM + INAH併用で更に抑制増大が見られた。

次で逆に抗結核剤を夫々種々の濃度で前処置し Estradiol や Progesterone の0.1 γ /ccを與えても殆んど影響なく1

γ /cc を與えた処子宮運動は更に弛緩に傾き10 γ /ccの高濃度では更に一層の子宮運動の抑制が認められた。

以上の結果より抗結核剤の子宮に対する作用は性ホルモン殊に Estradiol や Progesterone により殆んど影響を受けず又以上の抗結核剤は Estradiol や Progesterone の別出子宮に及ぼす作用に影響を與えないものと考えられる。

ホ) Ach, BaCl₂ との関係

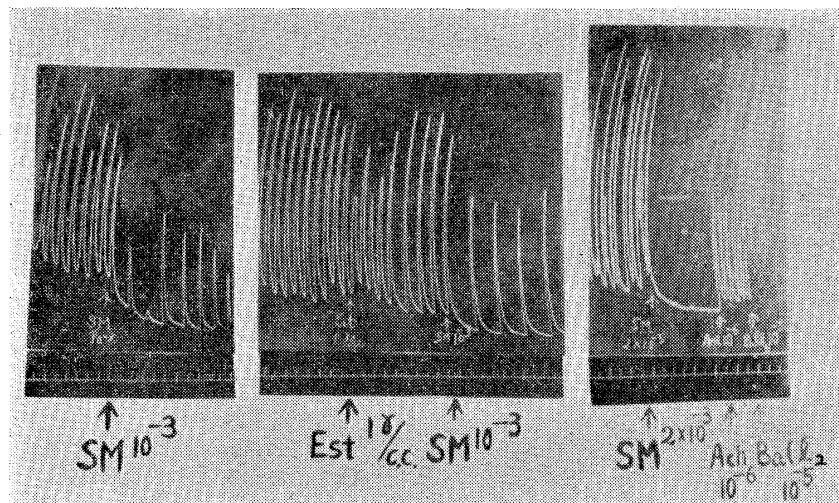
非妊21日鼠の別出子宮に塩化 Acetylcholin (Ach と略記) を作用せしめると 10^{-8} では殆んど影響なく 10^{-7} で明らかな収縮を認めた。次で Ach 10^{-7} により運動を昂進せしめておき抗結核剤を添加すると 10^{-4} 以下の濃度ではいずれも影響なく、DHSM及びINAH 10^{-3} では可成り強く抑制しPAS 10^{-3} でも僅かに抑制したが Ach 前処置を行わない時よりは抑制は軽度であつた。次で塩化 Barium (BaCl₂) の 10^{-7} 及び 10^{-6} で前処置し運動を昂進せしめ之に抗結核剤 10^{-3} を加えると Ach の場合と殆んど同じ程度の抑制を示した。又豫め抗結核剤 10^{-3} の高濃度により前処置し子宮運動を抑制しておいて之に Ach 10^{-7} , BaCl₂ 10^{-6} を添加すると Ach, BaCl₂ の促進作用が出現した。又抗結核剤 2×10^{-3} を以て子宮運動を強く抑制した後 Ach 10^{-6} を添加すると Ach の促進作用は明かに出現し更に BaCl₂ 10^{-5} を添加するとより一層明らかな緊張の上昇を認めた。

以上の実験より抗結核剤による子宮運動の抑制作用は自律神経末端及び子宮筋自体の両者が関係深いものと考えられる(第2圖参照)。

b) 妊娠21日鼠別出子宮運動に及ぼす影響

前述の実験は全て非妊21日鼠別出子宮についての実験

第2図 非妊マウス剔出子宮



であるが妊娠子宮では如何なる作用態度をとるかを前と同様に検索した。即ち妊娠10日目の廿日鼠を撲殺し妊娠子宮を胎児を入れたまま剔出し子宮壁を針を以て縦に切開し胎児並びに胎盤を取出し子宮は前と同様に Tyrode 氏液中に懸垂し Magnus 氏法により運動を描記せしめた。抗結核剤 DHSM, PAS, INAH は共に 10^{-5} で殆んど影響なく 10^{-4} で僅かに抑制的に作用し 10^{-3} の高濃度で子宮運動は明らかに抑制を示した。尚 DHSM は 10^{-3} 作用時に添加後直ちに一過性緊張上昇を示し、続いて弛緩を示す例があった。

抗結核剤の妊娠子宮に対する併用効果も非妊の場合と同様にその抑制は相和的であった。子宮収縮剤の一種である Oxytocin に対しては妊娠子宮は非妊子宮に比較してその感受性が高く Atonin-O の 10^{-10} unit/cc で非妊時の 10^{-7} unit/cc と同程度の促進が見られる時抗結核剤を作用せしめると3剤共に 10^{-5} , 10^{-4} では何れも殆んど抑制が見られず 10^{-3} の高濃度では抑制するが非妊の場合より稍々抑制の度が弱かった。

即ち妊娠子宮では抗結核剤と Oxytocin との関係に就いては非妊の場合と比較して質的な相違は認められなかったが Oxytocin に対する感受性が高まっている為3剤共に子宮運動に対する抑制作用が弱かった。

性ホルモン即ち Estradiol や Progesterone 及び Ach, BaCl₂ との関係も非妊の場合と同様であった。

第2節 生体家兎子宮運動に及ぼす抗結核剤の影響

生体家兎の子宮運動に対し抗結核剤 DHSM, PAS, INAH の各 10mg/kg 及び 100mg/kg は共に影響が認められず呼吸血圧に対しては 10mg/kg では3剤何れも作用認められず 100mg/kg では DHSM は血圧に対しては

一過性下降を来し呼吸は抑制するのを認めた。PAS に於いては血圧は持続的上昇を来すが呼吸に対しては影響なく INAH では血圧の軽度の下降及び呼吸の軽度なる変動を認めたに過ぎなかった(第3図及び第1表参照)。

第4章 小括

抗結核剤の子宮運動に及ぼす影響を窺わんがために廿日鼠子宮を Magnus 氏法で、家兎子宮を Trendelenburg 氏法で実験し次の如き結果を得た。

非妊廿日鼠剔出子宮に対しては抗結核剤は DHSM, PAS, INAH の単独及び各併用の全例に於いて 10^{-5} の

濃度では殆んど影響を示さず 10^{-4} では軽度に抑制を示すが 10^{-3} の濃度では全例子宮運動に抑制的であった。その抑制の程度は INAH, DHSM, PAS の順に大であった。

妊娠廿日鼠剔出子宮では抑制程度が非妊子宮に比較して僅かに強かった。又 DHSM のみは妊娠子宮に於いて一時的な緊張上昇を来す例があった。

又 Oxytocin の子宮運動促進作用に対し高濃度で、稍々拮抗的で性ホルモンとの関係に就いての実験に於いて

第1表 抗結核剤の剔出子宮及び生体子宮運動に及ぼす短時間作用

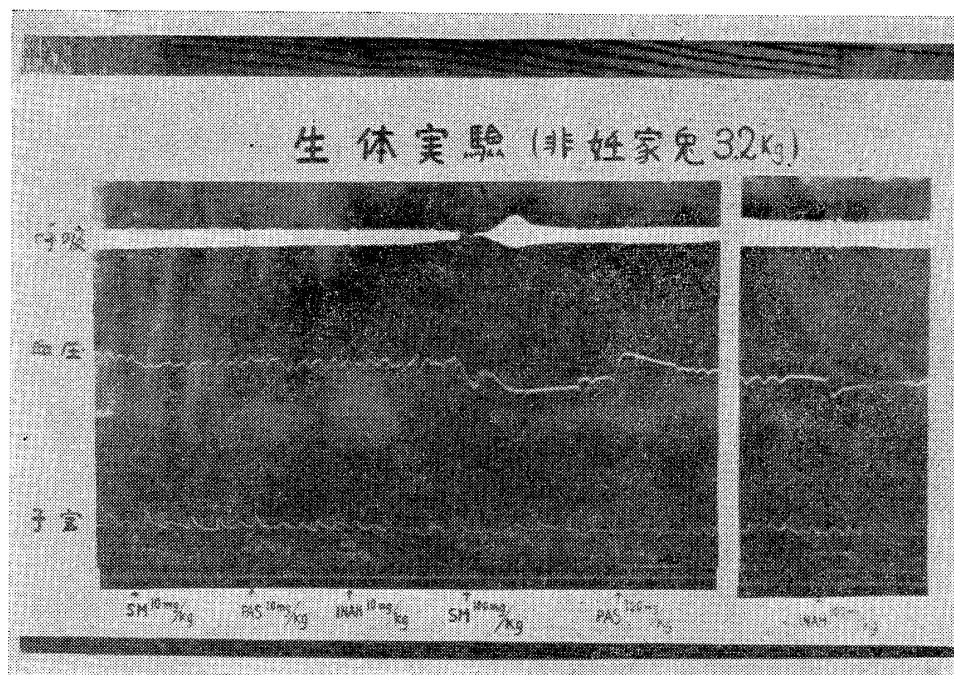
	剔出子宮運動			生体子宮運動		
	Magnus氏法(マウス)			Trendelenburg氏法(家兎)		
子宮	薬剤	濃度	抑制	薬剤	使用量	抑制
非妊子宮	DHSM	10^{-3}	+	DHSM	10 mg/kg	(±)
		10^{-4}	(±)		100 "	(±)
		10^{-5}	(±)		100 "	(±)
	PAS	10^{-3}	+	PAS	10 "	(±)
		10^{-4}	(±)		100 "	(±)
		10^{-5}	(±)		100 "	(±)
	INAH	10^{-3}	+	INAH	10 "	(±)
		10^{-4}	(±)		100 "	(±)
		10^{-5}	(±)		100 "	(±)
	DHSM	10^{-3}	+			
妊娠子宮	DHSM	10^{-3}	+	DHSM	10 mg/kg	(±)
		10^{-4}	(±)		100 "	(±)
		10^{-5}	(±)		100 "	(±)
	PAS	10^{-3}	+	PAS	10 "	(±)
		10^{-4}	(±)		100 "	(±)
		10^{-5}	(±)		100 "	(±)
	INAH	10^{-3}	+	INAH	10 "	(±)
		10^{-4}	(±)		100 "	(±)
		10^{-5}	(±)		100 "	(±)
	DHSM	10^{-3}	+			
	PAS	10^{-3}	+			
	PAS	10^{-4}	(±)			
	INAH	10^{-3}	+			
	INAH	10^{-4}	(±)			
	DHSM	10^{-5}	(±)			

i) (+) は子宮運動抑制

ii) (-) は緊張亢進

iii) (±) は変化なし

第 3 図



も妊娠、非妊に拘らず Estradiol や Progesterone は私の使用量の範囲内に於いては抗結核剤による子宮抑制作用は單に相和的であつた。

Ach 及び BaCl₂ による子宮收縮に対し高濃度の抗結核剤は拮抗関係を示す。又抗結核剤による子宮運動の抑制は自律神経末端及び子宮筋の両者が関係深いものと考えられる。

生体に於ける家兎子宮運動に対しては抗結核剤の DH SM, PAS, INAH は何れも 100mg/kg の如き比較

的大量でも影響を與えなかつた。

参考文献は第2編の後に一括記載した。

尚本論文の内容は第7回日産婦総会に於いて発表した。

擧筆に臨み恩師藤森速水教授の御指導並びに御校閲を深謝する。

又種々御教示を賜つた本学医学部薬理学教室上田教授、吉川正治博士に深甚なる謝意を表する。

第2編 雌性廿日鼠に於ける抗結核剤の長期間連続投与実験

第1章 本実験の目的

結核性疾患に対する化学療法は通常長期間行われる故その間抗結核剤の生体に及ぼす影響は重要な問題であり、種々な面から検討され M. Hess¹⁵⁾ (1954) は Neoteben を用い性機能及び妊娠に及ぼす影響の動物実験を行っているが子宮運動の態度についての報告はない。

私は前編に於いて廿日鼠、家兎等の子宮運動に抗結核剤が如何なる影響を與えるかを剔出子宮並びに生体子宮に就いて観察した。本編に於いては抗結核剤の DH SM, 後 PAS, INAH を長期間連続投与した、廿日鼠に於ける一般状態、体重、性周期に於ける変化等を観察し、其之等を撲殺し子宮の組織学的変化更に剔出子宮の運動の変化を検した。

第2章 実験材料及び方法

実験動物としては性周期の変化を観察するため体重の近似した15g前後の廿日鼠で一定の性周期の変化を示しているもののみを使用した。

抗結核剤としては DH SM, PAS, INAH を用い夫々 0.9% の生理的食塩水にて溶解し注射量は LD₅₀ を考慮し少量注射群では DH SM は 100mg/kg (1%液), PAS は 100mg/kg (1%液), INAH は 10mg/kg (0.1%液), 大量注射群では DH SM 500mg/kg (5%液), PAS 500mg/kg (5%液), INAH は 50mg/kg (0.5%液) を用いた。尚対照群には生理的食塩水を同量皮下注射した。使用薬剤は毎日作成し背部皮下に注射したが注射部位はエバクリームで完全に脱毛し、稀ヨードチンキで消

昭和33年11月1日

平井

1561—19

毒を行つた。長期間反覆注射実験での体重測定は毎日早朝空腹時に行い60日間連続観察した。性周期の観察は毎日午前10時と午後4時の2回陰脂膏の塗抹標本を作成し鏡検した。

この際廿日鼠陰壁の損傷や化膿を避ける爲に特殊白金耳として直径1mmの白金耳の先端を丸めて直径3.5mmの円型ならしめこの鈍的端を用いて陰脂膏を採取し陰粘膜の損傷を避けた。採取した陰脂膏は表面を脱脂した載物ガラス上に塗抹して自然乾燥による固定の後にLöffler氏メチレン青液(メチレン青原液30ccと0.01苛性カリ溶液100ccを混和濾過したもの)で染色しその後水洗脱色しこれを乾燥せしめて油浸装置にて鏡検した。性周期の鏡検に際しては多数の白血球と少数の有核細胞と角化上皮細胞を有するものを発情間期とし、又有核細胞と角化上皮細胞を有するものを発情前期とし、角化上皮細胞のみを有するものを発情期とし、白血球や角化上皮細胞及び有核細胞を有するものを発情後期として以上の4時期を区別して性周期の変動を観察した。又廿日鼠の性周期は明暗の急変、温度の急変及び騒音等により変化を受け易いのでこの方面に特に注意した。又Vitamin 欠乏は性周期の持続的な静止期をもたらす種々の疾病を併発し易いのでパンピタン末を廿日鼠1匹につき1日量0.01gの割合で投與した。

長期反覆注射を行つた後には子宮を剔出し自発運動状態を観察すると共にMagnus氏法により薬物の影響を検討した。更に一部剔出子宮は10% Formalin 溶液で固定しこれにHematoxylin-Eosin 普通染色を施し子宮の縦断切片及び横断切片の兩切片を作成して組織学的変化を檢した。

又実験に当つては少量注射群と大量注射群の兩群とも廿日鼠5匹宛を1群としDHSM群, PAS群, INAH群, DHSM+PAS群, PAS+INAH群, INAH+DHSM群及び対照群の7群に分ち実験を行つた。

第3章 実験成績

第1節 少量注射の場合

第2節 大量注射の場合

第1及び2節の成績を各研究項目につき併記して報告する。

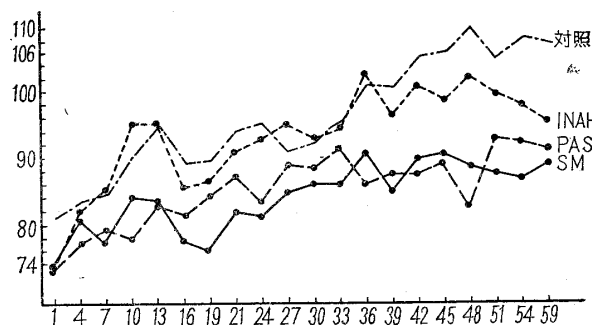
a) 体重の変動並びに一般状態

注射期間中に兩群に於いて10日目位に体重の一時的増加を示し15~20日目位に一時的な体重減少が見られたが少量注射群, 大量注射群及び対照群の間にはその体重増加の点に関しては大差を認めなかつた(第2表及び第4

第2表 大量注射群の体重増加(5匹の合計)

使用薬剤	注射前	注射後	増加量	増加率
DHSM群	69g	89g	20g	129%
PAS群	73g	92g	19g	126%
INAH群	73g	95g	22g	130%
DHSM+PAS群	66g	88g	22g	133%
PAS+INAH群	72g	93g	21g	129%
INAH+DHSM群	66g	90g	24g	136%
対照群	71g	96g	25g	135%

第4図 体重変化大量注射群



圖参照)。

又実験60日を通じ全例70匹中死亡数は皆無であり大量注射群に於いても一般状態即ち運動性は活発で食欲及び毛並等も良好であつたがPASの大量注射群に於いては注射部位に軽度の発赤及び潰瘍が認められた。

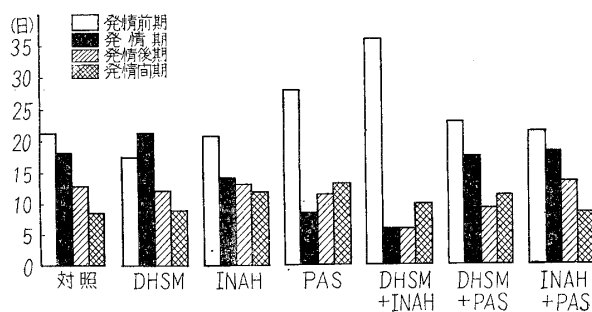
b) 性周期に及ぼす影響

少量注射群に於いては殆んど性周期の亂調は認められなかつた。大量注射群に於いてはPAS群及びDHSM+INAH群は対照群に比較して発情期の回数並びに期間の短縮がみられ反対に発情前期の状態が長く持続した。又PAS群は発情間期が最も多かつた。其の他は対照群と大差を認めなかつた(第5圖参照)。

c) 剔出子宮運動に及ぼす影響

非妊廿日鼠を用い少量注射群と大量注射群の2群に分

第5図 大量注射時の性周期の変化



ち各抗結核剤を60日間連続注射し最後の注射後24時間経て撲殺し子宮を剔出して実験に供した。

即ち各群廿日鼠の剔出子宮を型の如く Magnus 氏法により運動を記録しつゝそれに種々の濃度の抗結核剤を適用し剔出子宮運動に及ぼす影響を実験し更に生理的食塩水注射の対照群の場合と比較し以て抗結核剤の長期間連続投与を受けた動物の剔出子宮が抗結核剤に対して感受性の変化を来たすや否やを観察した。又分娩時子宮収縮に重要な生理的意義を有する下垂体後葉ホルモンの態度も検した。Oxytocin は先に著者等が行った実験成績により 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} unit/cc の各濃度のものを使用した。

上記の方法により実験を行つて得た成績を記すれば次の如くである。

少量注射 DHSM 群の実験成績としては DHSM 10^{-5} の添加により子宮運動の稍々軽度の促進が認められた。本濃度は対照例に於いて全く影響が認められなかつた濃度である。然し 10^{-4} , 10^{-3} では対照例と殆んど同じ程度抑制を示した。其の他の PAS, INAH, DHSM+PAS, PAS+INAH, INAH+DHSM の 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} の各濃度及び Oxytocin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} unit/cc に対する子宮反応は対照例と同様であつた。

次に PAS 群子宮に対し PAS 10^{-5} , 10^{-4} は影響認められず 10^{-3} でやや抑制を示し対照例と同一結果を示し、其の他の DHSM, INAH, DHSM+PAS, PAS+INAH, INAH+DHSM 及び Oxytocin も共に対照例と一致した成績が認められた。

INAH 群子宮に於ては INAH は 10^{-5} の低濃度でやや促進的に作用し対照例と稍々異つた態度を示したが 10^{-4} , 10^{-3} では対照同様に抑制的であつた。又其の他の DHSM, PAS, DHSM+PAS, PAS+INAH, INAH+DHSM, 及び Oxytocin も共に対照例と同じ結果であつた。

DHSM+PAS 群子宮に於ては DHSM+PAS の 10^{-5} , 10^{-4} の低濃度では影響認められず 10^{-3} の高濃度では対照例と逆にやや促進又は影響が認められなかつた。其の他の DHSM, PAS, INAH, PAS+INAH, INAH+DHSM 及び Oxytocin 適用では対照例と同じ結果が得られた。

PAS+INAH 群子宮に於ては PAS+INAH の 10^{-5} , 10^{-4} で影響認められず 10^{-3} で強く抑制し其の他の DHSM, PAS, INAH, DHSM+PAS, INAH+DHSM 及び Oxytocin も対照例と同じ結果

が得られた。

INAH+DHSM 群子宮に於ては INAH+DHSM の 10^{-5} で影響認められず 10^{-4} で稍々抑制, 10^{-3} で抑制を示し、他の DHSM, PAS, INAH, DHSM+PAS, PAS+INAH 及び Oxytocin も共に対照例と同じ結果が得られた。

生食のみを連続注射した対照群に於ける各実験成績は全て前編の無処置非妊子宮の剔出子宮運動と同一成績であつた。

次に大量注射群の剔出子宮に於ける結果は次の様である。即ち DHSM 群に対しては DHSM 10^{-5} で影響認められず 10^{-4} で稍々抑制を示し 10^{-3} の高濃度に於ては促進又は影響認められないという対照例とは逆の結果を得た。同一条件の少量注射群に於ては 10^{-5} の低濃度に於て促進を示したのと合せて興味ある成績と考える。其の他の PAS, INAH, DHSM+PAS, PAS+INAH, DHSM+INAH 及び Oxytocin では全て対照例と同じ結果が得られた。

PAS 群子宮に於ては PAS の 10^{-5} , 10^{-4} では影響を認められず 10^{-3} で子宮運動に促進的であつた。この事実は少量注射群子宮に於ては認められなかつた。其の他の DHSM, INAH, DHSM+PAS, PAS+INAH, INAH+DHSM 及び Oxytocin に於ては対照例と同一結果であつた。

INAH 群子宮に於ては INAH 10^{-5} で影響認められず 10^{-4} でやや抑制し 10^{-3} で強く抑制を示し対照群と差は認められず又同一条件の少量注射群と異つた結果が得られた。其の他の DHSM, PAS, DHSM+PAS, PAS+INAH, INAH+DHSM 及び Oxytocin に於ては対照例と同一結果であつた。

DHSM+PAS 群子宮に於ける DHSM+PAS の 10^{-5} , 10^{-4} で影響認められず 10^{-3} で抑制を示し対照例と同一結果を得たが少量注射群とは異なつた結果を得た。其の他の DHSM, PAS, INAH, PAS+INAH, INAH+DHSM 及び Oxytocin は共に対照例と同一結果を得た。

PAS+INAH 群に於ける PAS+INAH の 10^{-5} , 10^{-4} は共に影響なく 10^{-3} で抑制を示し対照例と同様で其の他の DHSM, PAS, INAH, DHSM+PAS, DHSM+INAH 及び Oxytocin では共に対照例と同一結果を得た。INAH+DHSM 群に於て INAH+DHSM 10^{-5} は影響なく, 10^{-4} でやや抑制, 10^{-3} で明らかに抑制を示し共に対照例と同様で又 DHSM,

昭和33年11月1日

平 井

1563—21

PAS, INAH, DHSM+PAS, PAS+INAH 及び Oxytocin 作用も対照例と同様であつた。

以上の各併用群子宮と同一条件下の対照群に於ける実験成績は全て前編の無処置非妊子宮の剔出子宮運動と同一成績であつた(第3表参照)(a, b, c, d, e)。

第3表(a) 長期反覆注射の剔出
子宮運動に及ぼす影響
(a) (対照群)

少量注射群	生理的食塩水の対照例	添加薬剤	濃度	効果	大量注射群	生理的食塩水の対照例	添加薬剤	濃度	効果
		DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±)(-) (-)			DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (-) (-)
		PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (-)			PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (-)
		INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (-) (-)			INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (-) (-)
		DHSM+PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (-) (-)			DHSM+PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (-) (-)
		PAS+INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (-) (-)			PAS+INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (-) (-)
		INAH+DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (-) (-)			INAH+DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (-) (-)
		Oxytocin	10^{-8} 10^{-7} 10^{-6}	(±) (+) (+)			Oxytocin	10^{-8} 10^{-7} 10^{-6}	(±) (+) (+)

注意 i) 子宮運動抑制(+). ii) 緊張昂進(-).
iii) 変化なし(±)

第3表(b) 長期反覆注射の剔出
子宮運動に及ぼす影響
(少量注射群の単独)

添加薬剤	濃度	DHSM連続注射子宮への効果	PAS連続注射子宮への効果	INAH連続注射子宮への効果
DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (-) (-)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(+) (±) (±)
DHSM+PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
PAS+INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
INAH+DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
Oxytocin	10^{-8} 10^{-7} 10^{-6}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)

第3表(c) 長期反覆注射の剔出
子宮運動に及ぼす影響
(少量注射群の併用)

添加薬剤	濃度	DHSM+PAS連続注射子宮への効果	PAS+INAH連続注射子宮への効果	INAH+DHSM連続注射子宮への効果
DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
DHSM+PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
PAS+INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
INAH+DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
Oxytocin	10^{-8} 10^{-7} 10^{-6}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)

第3表(d) 長期反覆注射の剔出
子宮運動に及ぼす影響
(大量注射群の単独)

添加薬剤	濃度	DHSM連続注射子宮への効果	PAS連続注射子宮への効果	INAH連続注射子宮への効果
DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (+)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (+)	(±) (±) (+)
INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
DHSM+PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
PAS+INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
INAH+DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
Oxytocin	10^{-8} 10^{-7} 10^{-6}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)

第3表(e) 長期反覆注射の剔出
子宮運動に及ぼす影響
(大量注射群の併用)

添加薬剤	濃度	DHSM+PAS連続注射子宮への効果	PAS+INAH連続注射子宮への効果	INAH+DHSM連続注射子宮への効果
DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
DHSM+PAS	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
PAS+INAH	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
INAH+DHSM	10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)
Oxytocin	10^{-8} 10^{-7} 10^{-6}	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)	(±) (±) (±)

d) 組織学的検索

上述の如く抗結核剤の長期間連続注射により子宮運動に若干の変化を認めた故抗結核剤の単独及び併用の反覆注射廿日鼠子宮の組織学的変化を検した。

60日間連続注射後に最後の注射より24時間経て撲殺しその子宮を検した。

少量注射群子宮に於ては生理的食塩水注射の対照群に於けると同様に全て子宮組織に見るべき変化を認め得なかつた。

大量注射群子宮に於てはDHSM群に於ては子宮の間質組織が疎鬆で浮腫状の感を呈し間質組織に於ける細胞は一見減少している様に思われた。然しその間に存在する血管組織や上皮細胞には変化は見られなかつた。

INAH群では間質組織の細胞が多少増加の傾向が認められたのみで間質に於ける其の他の所見及び血管組織や上皮細胞には変化は認められなかつた。

PAS群ではDHSM群とINAH群ととの中間の変化が認められた。

併用投与群の子宮の組織学的所見は生理的食塩水注射の対照群に比して差異はなかつた。

第4章 小 括

廿日鼠に各種抗結核剤の少量と大量を長期間(60日)

連続注射した場合の子宮に及ぼす影響について検討し次の如き結果を得た。

体重の変動に関しては兩群とも注射開始後10日目位に一時的体重増加, 14~15日目に一時体重減少の傾向を示したが生理的食塩水注射の対照群に比して体重増加に関しては大差を認めなかつた。其の他の一般状態も対照例に比較して変化は見られなかつた。

性周期に関しては少量注射群は殆んど亂調を示さなかつたが大量注射群に於いてはPAS群, INAH群及びPAS+INAH群に於いて発情間期が長く発情期の短縮を示した。其の他の群は対照群と大差を認め得なかつた。

別出子宮運動に及ぼす影響に関しては少量注射群に於いてはDHSM群に於けるDHSM 10^{-5} の低濃度, INAH群に於けるINAH 10^{-5} の低濃度及びDHSM+PAS群に於けるDHSM+PAS 10^{-3} の高濃度に於いてのみ子宮運動の一過性促進という逆の結果を示した。以上の3例は対照の抑制作用とは全く相反したが, その他の子宮運動は全て対照と同様に抑制作用を示した。

大量注射中DHSM群の子宮に於いてはDHSM 10^{-3} , PAS群に於けるPAS 10^{-3} の高濃度がやはりやゝ促進的傾向を示し対照と逆結果を得たが, その他の子宮運動は全て対照例に比較して大差を認めなかつた。

以上の如く連続注射せられた薬剤と同一薬剤に対する子宮運動の変化は子宮筋に対する或る程度 of 感受性の変調が見られた。この点について次編に於いて子宮筋の組織呼吸の面から検討する豫定である。

又別出子宮の全例はOxytocinに対しては全て対照群と同一反應を示した。即ち抗結核剤の連続注射によりOxytocinに対する子宮の感受性には影響を與えない事を知つた。

組織学的変化としては少量注射群に於いては対照例に比較して差異認められず大量注射群に於いてはDHSM連続注射群では子宮筋間質が鬆粗となり浮腫状を呈し,

INAH連続注射群では間質組織の軽度の増殖を示し, PAS連続投與群ではDHSMとINAH群の中間の所見を呈した。其の他の併用群に於いては対照例と差異を認めることが出来なかつた。

尚本論文の内容は第7回日産婦学会総会に於いて発表した。

擲筆に臨み恩師藤森速水教授の御指導並びに御校閲を深謝する。

又種々御教示を賜わつた本学医学部薬理学教室上田教授, 吉川正治博士に深甚なる謝意を表する。

組織標本作製に至つて御助力を願つた本学医学部中馬病理学教室の新谷博士に謝意を表する。又第3, 4, 5編は「産婦人科の進歩」に発表予定。

参考文献

- 1) Waksman, S.A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1: 1945, — 2) Robinson, H.J., Smith, D.G. & Graessle, O.E.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1945, 57: 226. — 3) Rake, G., Hamre, D., Kavanagh, F., Koberber, W. & Donovick, R.: Am. J. Med. Sci., 61: 210. — 4) Hans Moliter, Samuel Kuna & Robert, H. Silber: Arch. Exp. Path. u. Pharm. 1946. — 5) A. Sakula: Brit. J. Tuberc. and Diseases of Chest., 48: 69. — 6) Benson, W.H., Stefko, P.L. & Roe, M.D.: Am. Rev. Tbc., 4: 65, 1952. — 7) Bernard Rubin, G., Lee Hassert, J.R., Bernhard, G.H. Thomas & John, G. Bruke: Am. Rev. Tbc., 65: 392, 1952. — 8) 三沢義行: 日本薬理学雑誌, 49: 67, 1953. — 9) 田村豊幸: 医学と生物学, 28: 97, 1953. — 10) 山口一敏: 日本薬理学雑誌, 51: 631, 1955. — 11) Pierre Aboulker e S. Muhlad: Presse Méd., 1956. (結核文献の抄録速報, Vol. 7, No. 7, P 428,) 1956. — 12) 藤森速水: 産婦の世界, 7: 180, 1955. 日本産婦人科全書, 第19巻, 1958. — 13) 林直敬: 呼吸器診療, 11~2: 97, 1956. — 14) 平井修: 産婦の世界, 869: 872, 1955. — 15) M. Hess: Arch. Gynäk., 185: 315, 1954.

(No. 848 昭33・6・6受付)